

# Poly:phenol oligomers and polymers with flavan deriv. as monomer unit - useful antioxidants for therapeutic, cosmetic and dietetic applications

**Patent Number : WO9429404**

International patents classification : C08G-018/32 C09K-015/08 A23L-003/354 A61K-007/00 A61K-031/35 A61K-031/352 C07D-311/62 C08G-061/00 C08G-065/00 C08H-005/00

## • Abstract :

WO9429404 A Polyphenol derivs. consist predominantly of oligomers and polymers contg. monomer units for formula (I)  
A = a gp. -OR, H or R; at least the majority of substituents R = a gp. -COR1; R1 = an alkyl radical with at least 2C which may be linear or branched, satd. or unsatd., aryl, aralkyl or aralkylene; R which are not -COR1 = H, alkyl, an acyl gp. -CO-C6H2-(H)3, an ose or a polyose; and n1, n2 = (same or different) 1-3, representing the number of substitutions on a ring;  
and diastereoisomers and regio-isomers of these units, the monomer units being bound by carbon-carbon bonds and/or by ether bridges between the rings making up the flavan nucleus.

USE - The prods. have good radical-inhibiting and antioxidant activity and are useful as therapeutic agents in pharmaceutical preparations for internal and external use; in cosmetic preparations; and as an additive to food prods. such as fruit juice, drinks, dairy prods., butter, etc. to improve the keeping properties.

ADVANTAGE - The prods. have good storage stability and can be kept for at least two years without deterioration if protected from light and stored at 10-22deg.C and 40-50% R.H. (Dwg.0/0)

## • Publication data :

Patent Family : WO9429404 A1 19941222 DW1995-05 C09K-015/08 Fre 51p \* AP: 1994WO-FR00712 19940614 DSNW: AU BG CA CN FI JP NO NZ RO US DSRW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

**FR2706478**

A1 19941223 DW1995-06 C09K-015/08  
26p AP: 1993FR-0007140 19930614  
AU9470761 A 19950103 DW1995-22 C09K-015/08 FD: Based on WO9429404 AP: 1994AU-0070761 19940614  
EP-703954 A1 19960403 DW1996-18 C09K-015/08 Fre FD: Based on WO9429404 AP: 1994EP-0919709 19940614; 1994WO-FR00712 19940614 DSR: BE CH DE ES GB GR IT LI MC NL PT

**US5844061**

A 19981201 DW1999-04 C08G-018/32  
FD: Based on WO9429404 AP: 1994WO-FR00712 19940614; 1995US-0557179 19951213  
EP-703954 B1 20011219 DW2002-06 C09K-015/08 Fre FD: Based on WO9429404 AP: 1994EP-0919709 19940614; 1994WO-FR00712 19940614 DSR: BE CH DE ES GB GR IT LI MC NL PT  
DE69429513 E 20020131 DW2002-16 C09K-015/08 FD: Based on EP-703954; Based on WO9429404 AP: 1994DE-6029513 19940614; 1994EP-0919709 19940614; 1994WO-FR00712 19940614  
ES2166374 T3 20020416 DW2002-30 C09K-015/08 FD: Based on EP-703954 AP: 1994EP-0919709 19940614  
Priority n° : 1993FR-0007140 19930614  
Covered countries : 27  
Publications count : 8  
Cited patents : DE1518003; EP---3274; EP--39844; FR2345441; JP01233277; JP01268683; JP04190774; JP05163131; JP06040883; JP56095182; JP63020321 11Jnl.Ref

## • Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (OVIO-) OVI SA  
(BERK-) BERKEM

Inventor(s) : BIGNON J; BISSON J; VERCAUTEREN J; WEBER J

## • Accession codes :

Accession N° : 1995-036448 [05]  
Sec. Acc. n° CPl : C1995-016382

## • Derwent codes :

Manual code : CPl: A12-V01 A12-V04  
A12-W09 B04-C03C B06-A01 B12-M06  
B14-R01 B14-S08 D03-A D08-B D08-B11  
E06-A01  
Derwent Classes : A26 A96 A97 B02 B04  
D13 D21 E13  
Compound Numbers : 9505-47101-M  
9505-47101-Q 9505-47102-M 9505-47102-Q  
9505-47103-M 9505-47103-Q 9505-47101-M 9505-47101-Q 9505-47102-M 9505-47102-Q 9505-47103-M 9505-47103-Q 9505-47101-M 9505-47101-Q 9505-47102-Q 9505-47103-M 9505-47103-Q

## • Update codes :

Basic update code : 1995-05  
Equiv. update code : 1995-06; 1995-22;  
1996-18; 1999-04; 2002-06; 2002-16; 2002-30

Others :  
UE4

2002-01; 2002-03; 2002-05

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 706 478**

②1 N° d'enregistrement national : **93 07140**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : C 09 K 15/08, C 07 D 311/62, C 08 G 61/00, 65/00,  
A 61 K 31/35, 7/00, A 23 L 3/354

①2

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②2 Date de dépôt : 14.06.93.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : OVI (S.A.) — FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 23.12.94 Bulletin 94/51.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦2 Inventeur(s) : Vercauteren Joseph, Weber Jean-  
Frédéric, Bisson Jean-Louis et Bignon Jean.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Armengaud Ainé.

⑤4 Compositions de dérivés phénoliques, leur préparation et leurs applications comme anti-oxydants.

⑤7 Les compositions de dérivés phénoliques de l'inven-  
tion sont caractérisées en ce qu'elles comportent au moins  
un groupe -OCOR, dans lequel R, est un radical alkyle d'au  
moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé  
ou insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène. Ces  
compositions sont utiles comme anti-oxydants, notamment  
en thérapeutique, en cosmétique et en diététique.

**FR 2 706 478 - A1**



COMPOSITIONS DE DERIVES PHENOLIQUES, LEUR  
PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS COMME ANTI-OXYDANTS

L'invention concerne de nouvelles compositions  
5 de dérivés phénoliques, leur préparation et leurs  
applications notamment comme anti-oxydants, en  
particulier en thérapeutique, en cosmétique et en  
diététique.

De nombreux composés phénoliques possèdent des  
10 propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes qui leur  
confèrent un intérêt potentiel pour de nombreuses  
applications.

Il en est ainsi notamment pour les flavane-3  
ols monomères ainsi que pour leurs dérivés oligo- ou  
15 polymères, encore appelés proanthocyanidols ou tanins  
condensés, qui sont extraits de diverses sources  
végétales. On sait que certains extraits sont utilisés en  
thérapeutique comme protecteurs vasculaires ou encore en  
cosmétique.

20 L'utilisation pratique de ces produits se  
heurte toutefois au problème de leur instabilité due à la  
présence de groupements phénoliques libres.

Leur oxydation peut conduire à une coloration  
importante, brune ou rose, qui est incompatible avec  
25 certaines applications. De plus, ces produits sont  
hydrosolubles ce qui pose un problème de compatibilité  
avec bon nombre d'excipients utilisés généralement dans  
les applications mentionnées ci-dessus, qui présentent au  
contraire des propriétés liposolubles.

30 La recherche de moyens permettant de conférer  
une stabilité satisfaisante aux dérivés phénoliques en  
général, et aux flavane-3 ols en particulier, et de les  
rendre liposolubles, a conduit les inventeurs à mettre au  
point une technique de protection des groupes -OH libres  
35 par estérification.

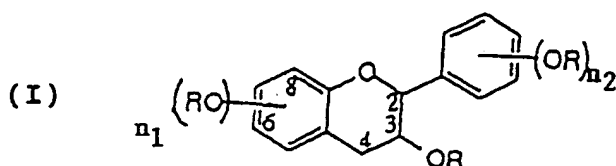
L'invention a donc pour but de fournir des compositions de dérivés phénoliques de grande stabilité.

Elle vise également à fournir un procédé d'estérification des fonctions phénol de ces compositions de mise en oeuvre aisée et exploitable à l'échelle industrielle.

L'invention vise en outre la mise à profit des propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes de ces compositions dans divers domaines, notamment en thérapeutique, en cosmétique et en diététique.

Les compositions de dérivés phénoliques de l'invention sont caractérisées en ce qu'elles renferment au moins un groupe phénolique protégé  $-OCOR_1$ , dans lequel  $R_1$  est un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène.

L'invention vise en particulier des compositions flavanoliques caractérisées en ce qu'elles renferment un motif ester de flavanol dont la structure répond à la formule I :



dans laquelle

- au moins un substituant R représente un groupe  $-COR_1$ ,  $R_1$  étant tel que défini ci-dessus, le ou les autres substituants R éventuellement présents représentant un atome d'hydrogène, un groupe galloyle  $-O-CO-C_6H_2-(OH)_3$ , un ose ou un polyose, et

-  $n_1$  et  $n_2$ , identiques ou différents l'un de l'autre, sont des nombres de 1 à 3, correspondant au

nombre de substitutions sur un cycle, et les isomères de ce motif.

Selon un aspect de grand intérêt, les compositions ainsi estérifiées sont d'une grande stabilité. Elles peuvent être conservées pendant au moins 2 ans dans des conditions normales de conservation (température de 10 à 22°C, en conditionnement protégeant de la lumière, hygrométrie 40-50 %).

Dans une famille préférée, les compositions flavanoliques de l'invention sont formées des esters de formule I.

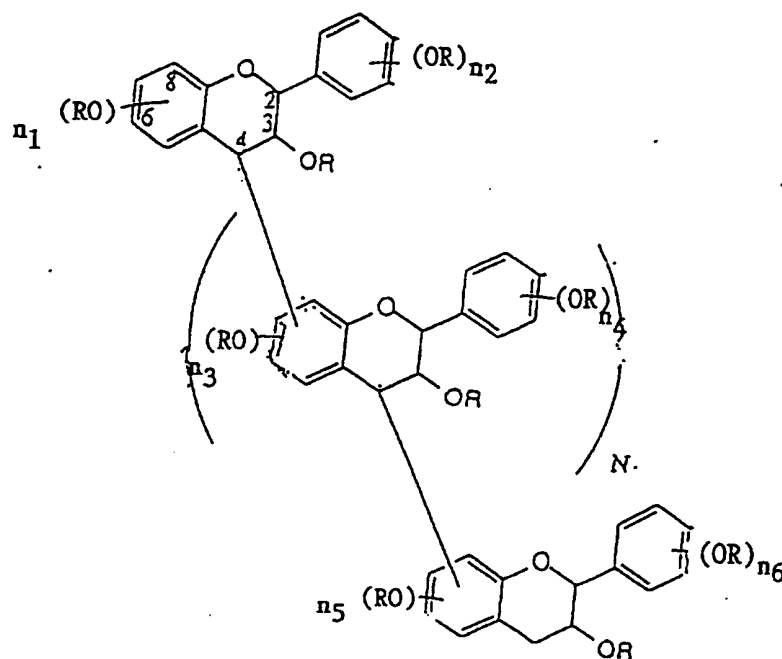
Une autre famille préférée est constituée par des oligomères ou des polymères de ces esters qui répondent à la formule II :

15

20

25 (II)

30



dans laquelle

- R est tel que défini ci-dessus,
- n1 à n6, identiques ou différents les uns des autres, sont des nombres de 1 à 3, représentant le nombre de substituants sur un cycle, et
- N est un nombre de 0 à 100, et les isomères correspondants.

Dans une famille de ce type, les liaisons interflavanoliques font intervenir les atomes de carbone des motifs successifs.

Une autre famille de ce type comprend en plus au moins deux motifs reliés par un pont oxygène.

Dans un groupe de compositions flavanoliques de cette famille, N est égal à 0 dans la formule II ci-dessus, les esters correspondant à des dimères.

Dans un autre groupe, N est un nombre de 1 à 10.

Dans encore un autre groupe, N est supérieur à 10, en particulier de 11 à 100.

Dans d'autres familles, les compositions définies ci-dessus sont en mélange et renferment des esters monomères et des esters oligomères et/ou des esters polymères.

L'invention vise en particulier les esters de motifs flavanoliques appartenant à la série catéchique.

Dans ces esters, les groupes oxygénés sont au nombre de 5 par motif flavanolique, et occupent les positions 3, 5, 7, 3' et 4'. Il sera fait référence dans les exemples aux peresters de catéchine pour désigner les produits dans lesquels toutes les fonctions -OH sont estérifiées par un groupe -COR<sub>1</sub>.

Il s'agit tout particulièrement d'esters de dérivés flavanoliques isolés à partir de la vigne ou du pin maritime.

Dans les esters oligomères ou polymères, les motifs sont reliés entre eux par des liaisons interflavanoliques situées entre le C-4 et le C-8 ou entre C-4 et le C-6.

5 Dans une variante de l'invention, lorsqu'au moins 2 motifs flavanoliques sont présents, ces motifs sont reliés par un pont éther entre le C-2 et l'un des carbones C5 à C8.

10 Dans les compositions phénoliques de l'invention d'une manière générale, et notamment dans les différentes familles de compositions flavanoliques définies ci-dessus, R<sub>1</sub> représente avantageusement un radical d'acide gras saturé ou insaturé, avec dans ce dernier cas des doubles liaisons cis, ce qui correspond  
15 au cas le plus fréquent chez les produits naturels, ou bien des liaisons trans, pour des produits obtenus plus particulièrement par synthèse ou hémysynthèse (voir par exemple l'hydrogénation des margarines).

20 Des exemples d'acides gras sont donnés ci-après. Selon la nomenclature classique, on indique pour chacun d'eux le nombre d'atomes de carbone C, puis le nombre de doubles liaisons, et l'emplacement de ces doubles liaisons. Les noms des acides gras sont précisés pour les plus classiques.

25 Il s'agit des radicaux des acides butyrique C4:0 ; valérique C5:0 ; hexanique C6:0, sorbique C6:2(n-2) ; C8:0 ; C11:1 ; C11:2 ; laurique C12:0 ; C13:0 ; C13:2 ; C14:0 ; C15:0 ; C15:2 palmitique C16:0 ; C16:1(n-7) ; C16:2(n-4) ; C16:2(n-7) ; C16:3(n-4) ; C16:4 ; C17:0 ;  
30 stéarique C18:0 ; oléïque C18:1(n-9) ; C18:1(n-7), linoléïque C18:2(n-6) ; γ linoléinique C18:3(n-6) ; α linoléinique C18:3(n-3) ; C18:4(n-3) ; C20:0 ; C20:1(n-9) ; C20:2(n-6) ; C20:3(n-6) ; C20:4(n-6) ; arachidonique C20:4(n-3) ; éicosapentaénoïque C20:5(n-3) ; C22:0 ;  
35 C22:1 ; C22:1(n-5) ; C22:3(n-3) ; C22:4 (n-6) ; C22:4(n-



3) ; C22:5(n-3) ; C22:5(n-6) docosaénoïque C22:6(n-3) et C24:1(n-9).

5 Les radicaux des acides gras en C18 et plus sont particulièrement préférés en vue d'applications en cosmétique. Ces acides gras sont avantageusement extraits de microalgues.

Selon une autre disposition de l'invention R<sub>1</sub> représente un groupe aryle tel que le radical phényle.

10 Selon encore une autre disposition, R<sub>1</sub> représente un groupe aralkyle ou aralkylène, le groupe alkyle ou alkylène étant plus particulièrement en C1 à C8, notamment en C1 à C4. A titre d'exemples de groupes aralkyle et aralkylène, on citera le groupe benzyle et styryle.

15 Conformément à l'invention, les compositions définies ci-dessus sont obtenues en faisant réagir des compositions phénoliques correspondantes ayant au moins un groupe -OH libre avec un agent d'acylation susceptible de fournir le radical -COR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> étant tel que défini ci-dessus, dans des conditions permettant la substitution  
20 d'au moins un groupe -OH libre par un radical acyle -COR<sub>1</sub>.

L'agent d'acylation est choisi avantageusement parmi les acides R<sub>1</sub>COOH ou les dérivés de tels acides, en  
25 particulier les chlorures d'acides R<sub>1</sub>COCl, les anhydrides R<sub>1</sub>COOCOR<sub>1</sub> ou les esters R<sub>1</sub>COOR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> représentant un radical alkyle en C1-C8 ou aryle.

Lorsqu'on utilise l'acide comme agent d'acylation, on réalise avantageusement la réaction en  
30 présence d'un agent d'activation de ce dernier.

De manière la plus classique, cet agent est constitué par le dicyclohexylcarbodiimide, mais d'autres agents conférant le même effet d'activation peuvent être utilisés comme le ter-butylchloroformiate.

La réaction d'acylation est effectuée en présence d'un solvant permettant une solubilisation partielle des composés phénoliques de départ.

Des solvants appropriés sont choisis parmi le  
5 tetrahydrofuranne (THF) ou encore des dérivés halogénés comme le dichlorométhane, ou une amine comme la pyridine ou la diméthylaminopyridine (DMAP).

La réaction est réalisée de préférence à la température de reflux du solvant.

10 La réaction avec le chlorure ou l'anhydride d'acide peut être réalisée en variante en milieu aqueux alcalin selon la réaction de Schotten Bauman.

On met alors en présence les dérivés polyphénoliques en phase aqueuse à un pH de 7,5 à 12,  
15 notamment de 8 à 10, l'agent acylant dissous en phase organique et un agent de transfert de phase.

La phase organique dans laquelle est dissous l'agent acylant est avantageusement un solvant organochloré tel que le chloroforme ou le  
20 dichlorométhane.

Comme agents de transfert de phase appropriés, on citera des halogénures comme ceux de tétrabutyl ammonium ou de tétrabutyl phosphonium.

Les dérivés acylés obtenus sont séparés du  
25 mélange réactionnel et purifiés en vue des applications envisagées. Des techniques appropriées comprennent l'extraction liquide-liquide, la chromatographie et/ou la précipitation, cristallisation.

Les compositions phénoliques de départ, et  
30 notamment les compositions flavanoliques, sont avantageusement des produits du commerce obtenus par extraction à partir de plantes. Il s'agit de préférence de fractions purifiées. Un procédé d'extraction classique dérive de celui décrit dans le brevet FR 998 508 du 14  
35 décembre 1964 pour l'obtention de fractions oligopro-cyanidoliques ou OPC en abrégé. Les OPC sont extraits à

partir de la matière végétale par une solution aqueuse saturée en NaCl. Une extraction liquide-liquide par de l'acétate d'éthyle est ensuite effectuée, puis on précipite les OPC en ajoutant du chloroforme en excès.

5   Après filtration, le précipité est repris par de l'acétate d'éthyle et soumis le cas échéant, aux fins de purification supplémentaire, à plusieurs cycles de reprécipitation par du chloroforme en excès, reprise par de l'acétate d'éthyle, le solvant étant évaporé à la fin.

10           En variante, ces compositions sont extraites à partir de la matière végétale par de l'eau, puis on ajoute du NaCl. Les impuretés sont précipitées, éliminées par filtration et on procède à une extraction liquide-liquide des OPC à l'aide d'acétate d'éthyle. Le solvant  
15   est évaporé et le résidu repris par de l'eau. Après les étapes de lavage de la solution aqueuse par du chloroforme, séchage par atomisation ou reprise par de l'acétate d'éthyle, on précipite les compositions flavanoliques en ajoutant du chloroforme en excès puis on  
20   filtre et on sèche à l'étuve.

          Selon les techniques d'extraction utilisées, les OPC comportent un motif sucre comme indiqué plus haut. Il s'agit d'un ose comme par exemple le glucose ou le galactose, ou de polyoses formés de plusieurs de ces  
25   motifs oses, identiques ou différents. L'extraction de ces dérivés glycosylés est effectuée à partir de la matière végétale par de l'eau, un alcool tel que l'éthanol ou le méthanol, ou un mélange eau-acétone (2/3). Après lavage par de l'acétate d'éthyle, l'extrait  
30   est remis en solution aqueuse. On effectue une extraction liquide-liquide par du n-butanol, puis on élimine le solvant par évaporation. Le résidu est soumis à une purification chromatographique à contre-courant ou sur Fractogel TSK HW40, Séphadex LH20, gel MCI CHP 20P, gel  
35   de silice RP C18.

Les travaux effectués sur ces compositions phénoliques de l'invention ont montré que la présence des groupes ester protecteurs permet de favoriser le transport de ces compositions au travers des membranes biologiques et d'atteindre localement des concentrations plus importantes qu'avec des composés non acylés, selon le concept de prodrogue.

Au contact d'estérases, présentes dans la plupart des milieux et tissus biologiques, les groupements protecteurs ester sont éliminés en générant la formation des composés phénoliques de départ et des acides  $R_1COOH$ , comme montré par analyse RMN bidimensionnelle. Ces composés exercent en combinaison leurs propres activités et ce, avantageusement, d'une manière synergique.

Ces propriétés avantageuses s'accompagnent en outre d'une grande innocuité comme démontré pour les compositions phénoliques natives et notamment pour les compositions flavanoliques, ainsi que pour les acides  $R_1COOH$ .

Ces compositions sont donc particulièrement appropriées pour l'élaboration de préparations pharmaceutiques.

Les préparations pharmaceutiques de l'invention renferment une quantité efficace d'au moins une composition phénolique telle que définie ci-dessus, en particulier d'une composition flavanolique, en association avec un véhicule pharmaceutique inerte.

Des préparations pharmaceutiques avantageuses renferment ces dérivés seuls ou en association avec des médicaments à effet protecteur vis-à-vis des réactions d'oxydation. A titre d'exemple, on citera le  $\beta$ -carotène ou la vitamine E.

Compte tenu de leurs propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes, ces préparations pharmaceutiques sont utilisables notamment dans les

indications thérapeutiques suivantes : troubles circulatoires, insuffisances veinolymphatiques, fragilité capillaire cutanée, troubles impliquant la circulation rétinienne, crise hémoroïdaire, érythèmes solaires ou  
5 liés à l'action de radiations, par exemple dans le cas de radiothérapies.

Les préparations pharmaceutiques de l'invention sont administrables par voie orale.

On a recours en particulier à des comprimés,  
10 pilules, tablettes, gélules, gouttes, ou encore à des liposomes. Ces préparations renferment avantageusement de 50 à 200 mg d'équivalent OPC par unité de prise, de préférence de 100 à 150 mg.

On peut également administrer les compositions  
15 de l'invention par voie transdermique à l'aide de patchs ou encore sous forme de spray nasal.

A titre indicatif, la posologie utilisable chez l'homme, pour les pathologies considérées, correspond aux doses suivantes : phlébologie et lymphologie, 100 à 600  
20 mg par jour en deux prises ; ophtalmologie, 100 à 400 mg par jour ; crise hémoroïdaire aiguë : 200 mg à 1, 2 g par jour.

Les propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes de ces compositions sont également  
25 avantageusement mises à profit pour l'élaboration de préparations cosmétiques.

Dans ces préparations, les compositions sont associées à des véhicules appropriés pour un usage externe. On notera que leur caractère liposoluble  
30 favorise leur incorporation dans les formes galéniques habituellement utilisées en cosmétique.

Pour ces applications, les préparations se présentent sous forme de crème, pommade, émulsion, gel, lotion. Elles renferment de 0,5 à 5 % de produit actif.

35 Selon un autre aspect de grand intérêt, les compositions de l'invention sont utilisables en

diététique. Grâce notamment à leurs propriétés anti-radicalaires, elles assurent une meilleure conservation des aliments. De plus, elles constituent généralement un apport de facteur vitaminique, notamment de vitamine P  
5 avec les compositions flavanoliques. Elles sont donc ajoutées avec avantage aux boissons, par exemple aux jus de fruits, boissons toniques, aux produits laitiers et dérivés comme le beurre.

Elles sont également utilisables telles quelles  
10 sous forme liquide, ou encore en granulés ou analogues, gels ou sous forme de pâte, par exemple incorporées dans des confiseries comme les pâtes de fruits, bonbons, chewing-gums.

D'autres caractéristiques et avantages de  
15 l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent relatifs à la préparation de compositions flavanoliques et à leur utilisation pour l'élaboration de médicaments ou de préparations cosmétiques. Dans ces exemples, il est fait référence aux figures 1 à 4 qui représentent  
20 respectivement les spectres UV, IR et de RMN <sup>1</sup>H d'un perbutyrate d'OPC et le spectre RMN <sup>1</sup>H du perstéarate de catéchine.

Exemple 1 : Synthèse de stéarates de flavanols.

On utilise une fraction oligoprocyanidolique  
25 (OPC) telle qu'obtenue à partir de la vigne selon la méthode décrite dans le brevet FR 998 508 mentionné plus haut.

A 1 g de cette fraction, on ajoute 9 g d'acide stéarique, 7 g de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 100  
30 ml de THF.

On porte le mélange au reflux sous agitation pendant 24 heures.

Le précipité de dicyclohexylurée formé est éliminé par filtration. La phase organique est évaporée,  
35 reprise par CHCl<sub>3</sub> et le résidu soumis à une purification chromatographique.

Exemple 2 : Variante de préparation de stéarates de flavanols.

On utilise une fraction OPC telle qu'obtenue ci-dessus.

5 On fait réagir 1 g d'une telle fraction avec 17,5 g d'anhydride stéarique ou 9,5 g de chlorure de stéaroyle dans 100 ml de pyridine. On porte le mélange à 80°C sous agitation pendant 24 heures. On évapore la plus grande partie de la pyridine, puis on reprend la phase  
10 restante par  $\text{CHCl}_3$ . La pyridine restante est extraite à l'aide d'une solution aqueuse acide, et la composition obtenue est soumise à une purification par chromatographie.

Exemple 3 : Synthèse d'oléates de flavanols.

15 On procède comme dans l'exemple 2 mais en remplaçant l'anhydride stéarique et le chlorure de stéaroyle par le dérivé d'acide oléique correspondant.

Exemple 4 : Synthèse de sorbate de flavanols.

20 En procédant comme décrit dans l'exemple 2, mais en utilisant, comme dérivé d'acide, l'anhydride sorbique ou le chlorure de sorbyle, on obtient l'ester recherché, comme démontré par analyse RMN 2D.

Exemple 5 : Synthèse d'hexanoate de flavanol.

25 En opérant comme décrit dans l'exemple 2, mais en utilisant de l'anhydride hexanoïque ou du chlorure d'hexanoyle, on obtient l'hexanoate recherché.

Exemple 6 : Synthèse de perbutyrate de catéchine.

\* REACTIFS :

- 30
- Catéchine : 1 équivalent
  - Chlorure de butyryle : 10 équivalents
  - Pyridine anhydre : qsp pour la dissolution de la catéchine.

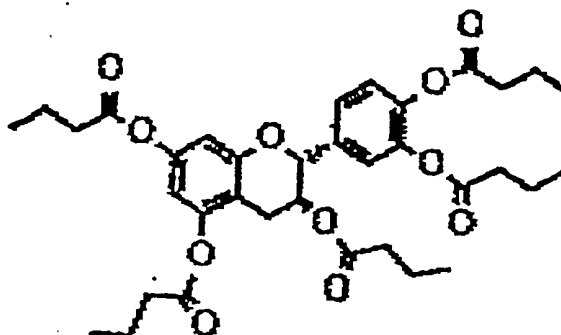
**MODE OPERATOIRE :**

On dissout la catéchine dans la pyridine, puis on ajoute le chlorure de butyryle goutte à goutte. On met  
5 ensuite le mélange réactionnel sous agitation, sous un léger courant d'azote, à l'abri de la lumière pendant 24 heures. Le mélange réactionnel est alors filtré, puis on élimine la pyridine au maximum par évaporation. Le résidu  
10 d'évaporation est repris par du chloroforme puis le reste de pyridine est éliminé par lavage avec une solution aqueuse à 100 % de sulfate de cuivre. On procède ensuite au séchage de la phase chloroformique avec du sulfate de sodium anhydre, puis on la récupère par filtration.

15 A partir de cette phase chloroformique, on isole le perbutyrate de catéchine par évaporation à siccité.

Sur les figures 1, 2 et 3, on a représenté respectivement les spectres UV, IR et RMN <sup>1</sup>H du produit obtenu, dont les analyses confirment qu'il répond à la  
20 formule III suivante :

(III)

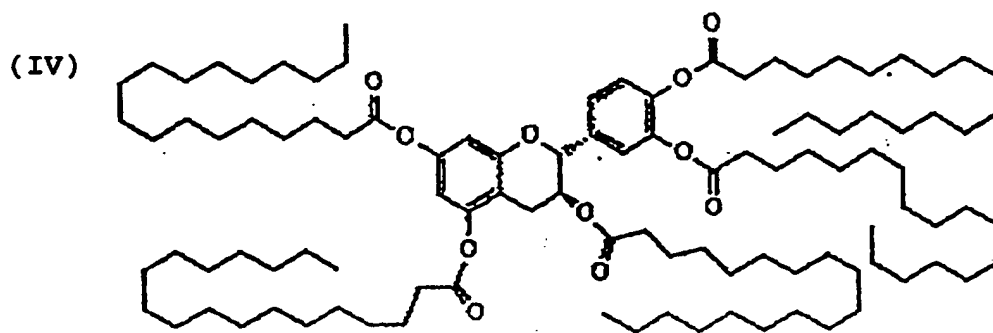


30



Exemple 7 : Synthèse de perstéarate de catéchine.

On opère comme indiqué dans l'exemple 6, mais en remplaçant le chlorure de butyryle par du chlorure de stéaryle. Le spectre RMN 1H du produit obtenu est représenté sur la figure 4. L'analyse de ce spectre confirme la structure IV suivante :



Exemple 7 :

Préparation cosmétique anti-solaire.

On réalise une émulsion antisolaire à propriétés antiviellissement cutané en mélangeant un filtre solaire avec un ester selon l'invention et des excipients pour crème.

## Exemple de formulation :

5	Néo Héliopan E 1000R (isopropylméthoxycinnamate et éthylldiisopropylcinnamate)..... 3 % ester oléique d'OPC..... selon l'exemple 3..... 3 % excipients pour crème E/H..... qs
10	Composition d'excipients :
15	- propylène glycol dicaprylate/dicarate + stéaralkonium hectorite + propylène carbonate (Miglyol 840 gel B R)..... 20,0 % - Bis-diglycéryl caprylate/caprato/isostéarate/ hydroxystéarate adipate (Softisan 649R)..... 5,0 %
20	- Isostéaryl diglycéryl succinate (Imwitor) 780 KR..... 5,0 % - Huile de paraffine..... 8,0 % - Paraffine solide..... 3,0 % - Sulfate de magnésium..... 2,0 % - Eau..... qs 100 %

25                    Exemple 7 : Préparation cosmétique anti-acnéique.

30                    On prépare une crème H/E astringente et antiseptique pour peaux grasses en mélangeant de l'ester sorbique d'OPC selon l'exemple 4 à raison de 1 % avec un excipient pour crème H/E.

Comme formulation d'excipients, la composition suivante a été utilisée :

35	- Glycéryl cocoate + huile de coco hydrogénée + cétéareth-25 (Softisan 601R)..... 20,0 %
----	--

	- Glycéryl stéarate SE (Imwitor 960R en paillettes).....	8,0 %
	- Succinate caprylique/caprique/diglycéryle (Miglyol 829 R).....	5,0 %
5	- Glycéryl ricinéolate (Softisan 701R).....	5,0 %
	- Glycéryl laurate (Imwitor 312 R).....	5,0 %
	- Bis-diglycéryl caprylate/caprato/ isostéarate/hydroxystéarate adipate (Softisan 649 R).....	3,0 %
10	- Huile de silicone 344 fluide.....	1,0 %
	- Eau.....	qs 100 %

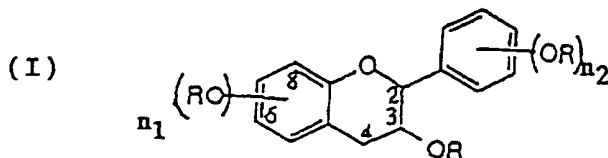
15                    Exemple 8 : Préparation de médicament  
veinotonique et vasculoprotecteur.

                  On prépare des gélules à partir de 270 mg  
d'ester hexanoïque d'OPC (correspondant à 100 mg d'OPC)  
selon l'exemple 5 et d'excipients pour un enrobage  
20                   gastrorésistant comme l'acétophtalate de cellulose.

## REVENDECATIONS

1. Compositions de dérivés phénoliques, caractérisées en ce qu'elles renferment au moins un groupe phénolique protégé  $-OCOR_1$ ,  $R_1$  étant un radical alkyle d'au moins deux atomes de carbone, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryle, aralkyle ou aralkylène, le ou les autres substituants R éventuellement présents représentant un atome d'hydrogène, un groupe galloyle  $-O-CO-C_6H_2-(OH)_3$ , un ose ou un polyose,

2. Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles sont formées de compositions flavanoliques renfermant un motif ester de flavanol dont la structure répond à la formule I



dans laquelle

- au moins un substituant R représente un groupe  $-COR_1$ ,  $R_1$  étant tel que défini dans la revendication 1,

le ou les autres substituants R éventuellement présents représentant un atome d'hydrogène, un groupe galloyle  $-O-CO-C_6H_2-(OH)_3$ , un ose ou un polyose, et

-  $n_1$  et  $n_2$ , identiques ou différents l'un de l'autre, sont des nombres de 1 à 3, correspondant au nombre de substitution sur un cycle, et leurs isomères.

3. Compositions selon la revendication 2, caractérisées en ce qu'elles sont constituées par les esters de formule I.

4. Compositions selon la revendication 2, caractérisées en ce qu'elles sont constituées par des oligomères ou des polymères de ces esters qui répondent à la formule II

5

10

15 (II)

20

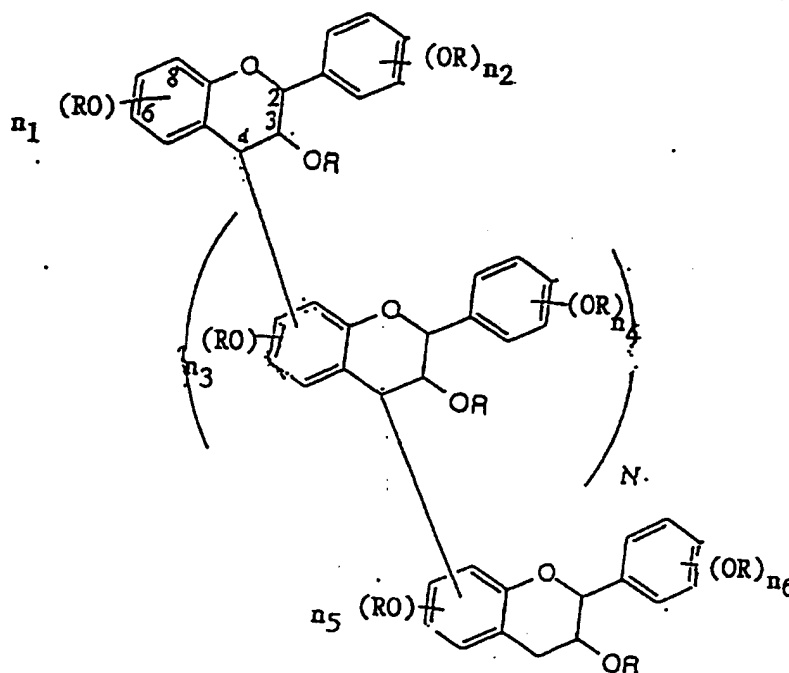
25

dans laquelle

- R est tel que défini dans la revendication 2,
- $n_1$  à  $n_6$ , identiques ou différents les uns des autres, sont des nombres de 1 à 3, et
- N est un nombre de 0 à 100, et leurs isomères.

30

5. Compositions selon la revendication 4, caractérisées en ce que les liaisons interflavanoliques sont du type C - C.



6. Compositions selon la revendication 4 ou 5, caractérisées en ce qu'au moins deux motifs sont reliés par un pont oxygène.

5 7. Compositions selon l'une des revendications 4 à 6, caractérisées en ce que N est égal à 0.

8. Compositions selon l'une des revendications 4 à 6, caractérisées en ce que N est un nombre de 1 à 10.

10 9. Compositions selon l'une des revendications 4 à 6, caractérisées en ce que N est un nombre de 11 à 100.

10. Compositions selon la revendication 2, caractérisées en ce qu'elles renferment en mélange les esters selon la revendication 3 et ceux selon l'une des revendications 4 à 9.

15 11. Compositions selon l'une des revendications 2 à 11, caractérisées en ce que les esters sont des esters flavanoliques appartenant à la série catéchique, les groupes oxygénés étant au nombre de 5 par motif flavalonique et occupant les positions 3, 5, 7, 3' et 4',  
20 ces esters comportant le cas échéant un pont oxygène entre le C-2 et l'un des carbones C5 à C8.

12. Compositions selon l'une des revendications précédentes, caractérisées en ce que R1 représente un radical d'acide gras saturé ou insaturé en particulier  
25 choisi dans le groupe comprenant les radicaux de l'acide butyrique, valérique, hexanique, sorbique, laurique, palmitique, stéarique, oléique, linoléique, linolénique ( $\alpha$  ou  $\gamma$ ), éicopentanoïque, docosahexaénoïque ou arachidonique.

30 13. Compositions selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisées en ce que R1 représente un groupe aryle tel que phényle ou un groupe aralkyle ou aralkylène tel que benzyle ou styryle.

35 14. Procédé de synthèse de compositions phénoliques selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction de compositions phénoliques

ayant au moins un groupe -OH libre avec un agent d'acylation susceptible de fournir le radical -COR<sub>1</sub> tel que défini ci-dessus dans des conditions permettant la substitution d'au moins un groupe -OH libre par un  
5 radical acyle -COR<sub>1</sub>.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'on utilise comme agent d'acylation un acide R<sub>1</sub>COOH ou un dérivé d'un tel acide tel que R<sub>1</sub>COCl ou R<sub>1</sub>CO-O-OCR<sub>1</sub>, ou un ester R<sub>1</sub>COOR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> étant un  
10 radical alkyle en C1-C8 ou ou aryle.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que lorsqu'on utilise R<sub>1</sub>COOH comme agent d'acylation, on réalise la réaction en présence d'un agent d'activation de l'acide tel que le  
15 dicyclohexylcarbodiimide.

17. Procédé selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que la réaction est effectuée en présence d'un solvant permettant une solubilisation partielle des composés phénoliques de départ, tels que le  
20 tétrahydrofurane, des dérivés halogénés comme le dichlorométhane, ou une amine comme la pyridine ou le diméthylaminopyridine.

18. Procédé selon la revendication 15 caractérisé en ce que la réaction avec le chlorure ou  
25 l'anhydride d'acide est réalisée en milieu aqueux alcalin, selon la réaction de Schotten Bauman.

19. Préparations pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins une composition selon l'une des revendications 1 à  
30 13, en combinaison avec un véhicule inerte approprié pour une application pharmaceutique.

20. Préparations cosmétiques, caractérisées en ce qu'elles renferment au moins une composition selon l'une des revendications 1 à 13, en combinaison avec un  
35 véhicule inerte approprié pour une application cosmétique.

21. Application des compositions selon l'une  
des revendications 1 à 13 en diététique.



1/4

FIGURE 1

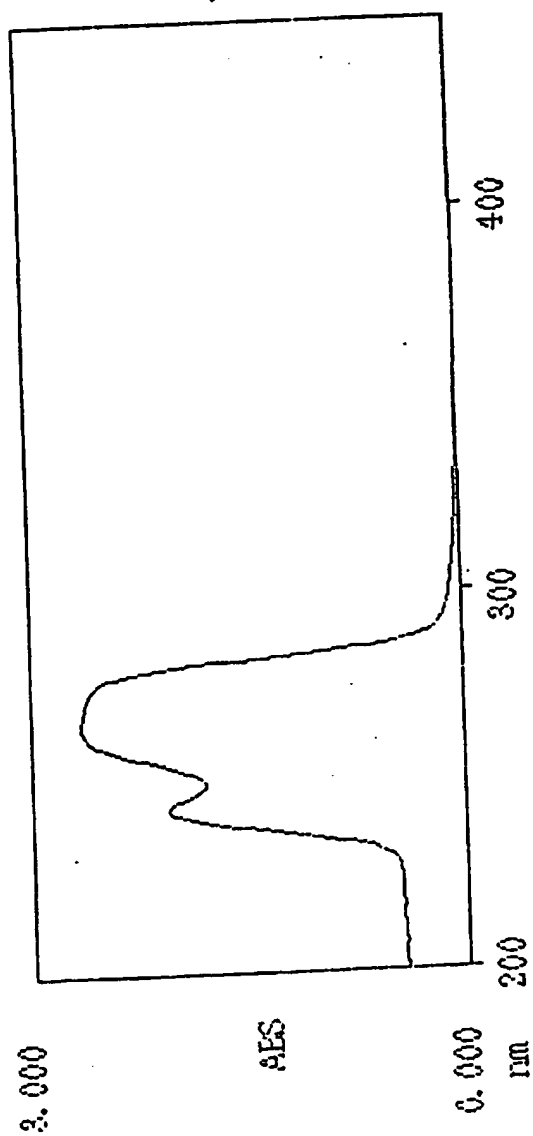
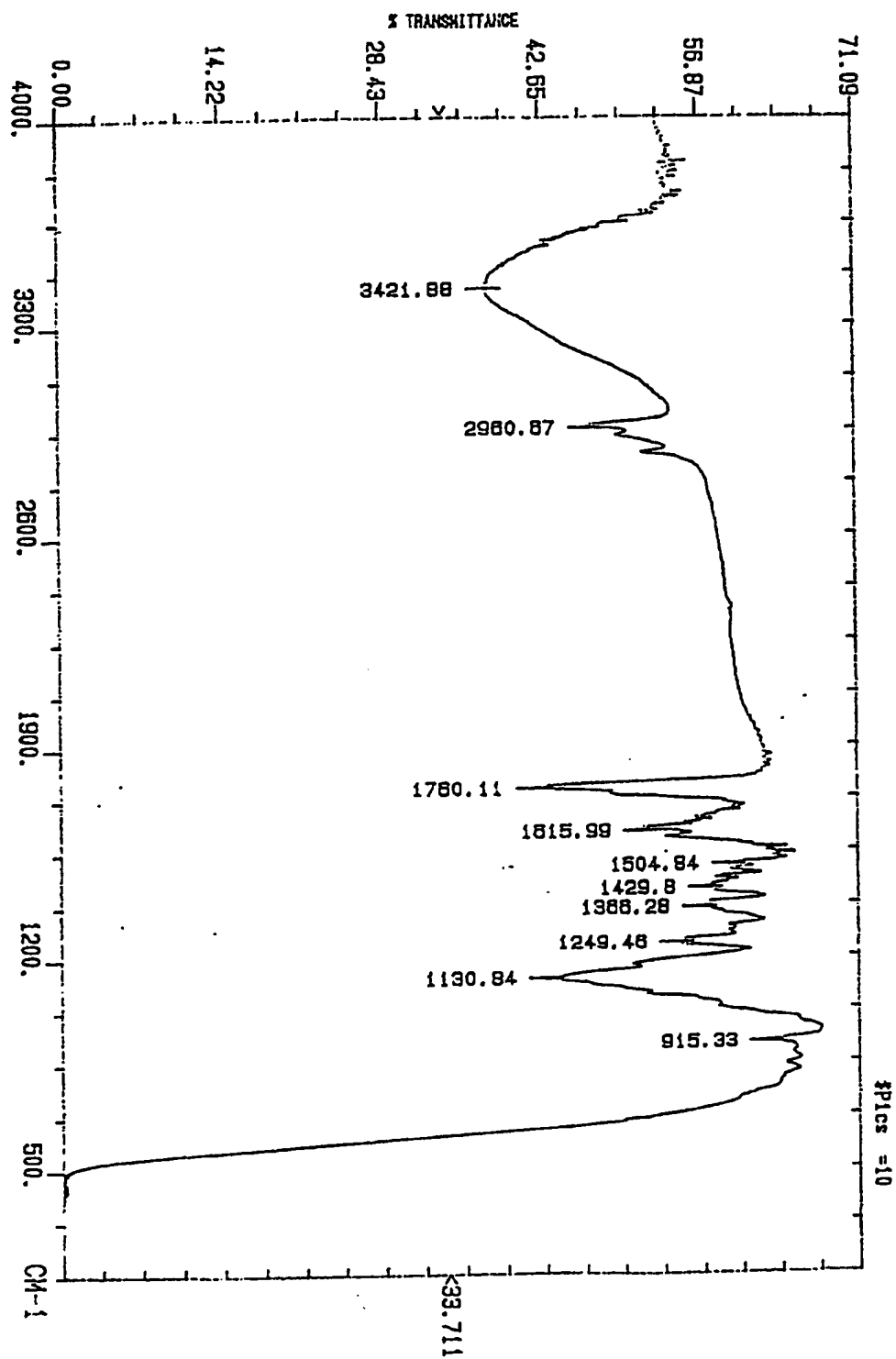
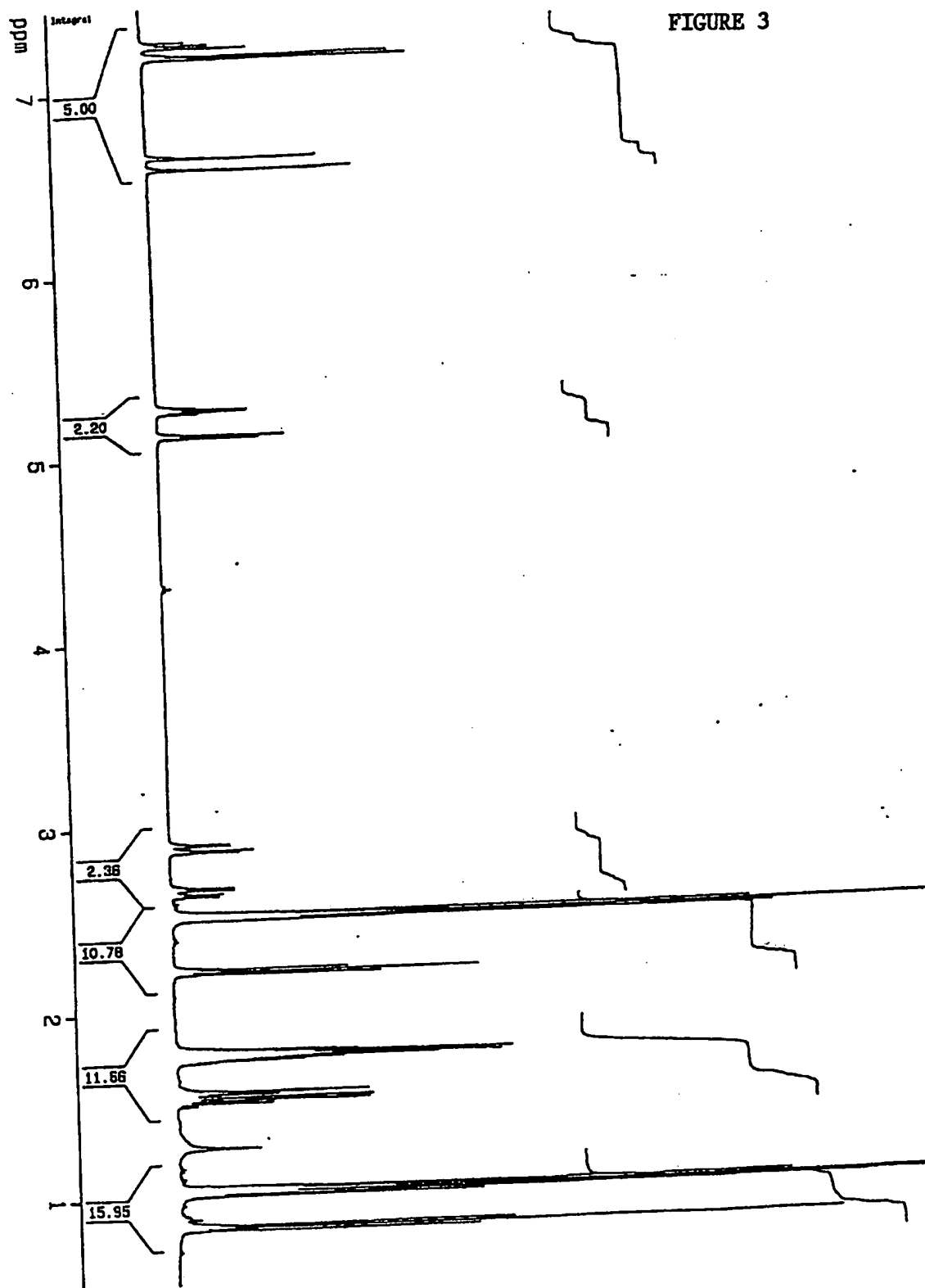


FIGURE 2

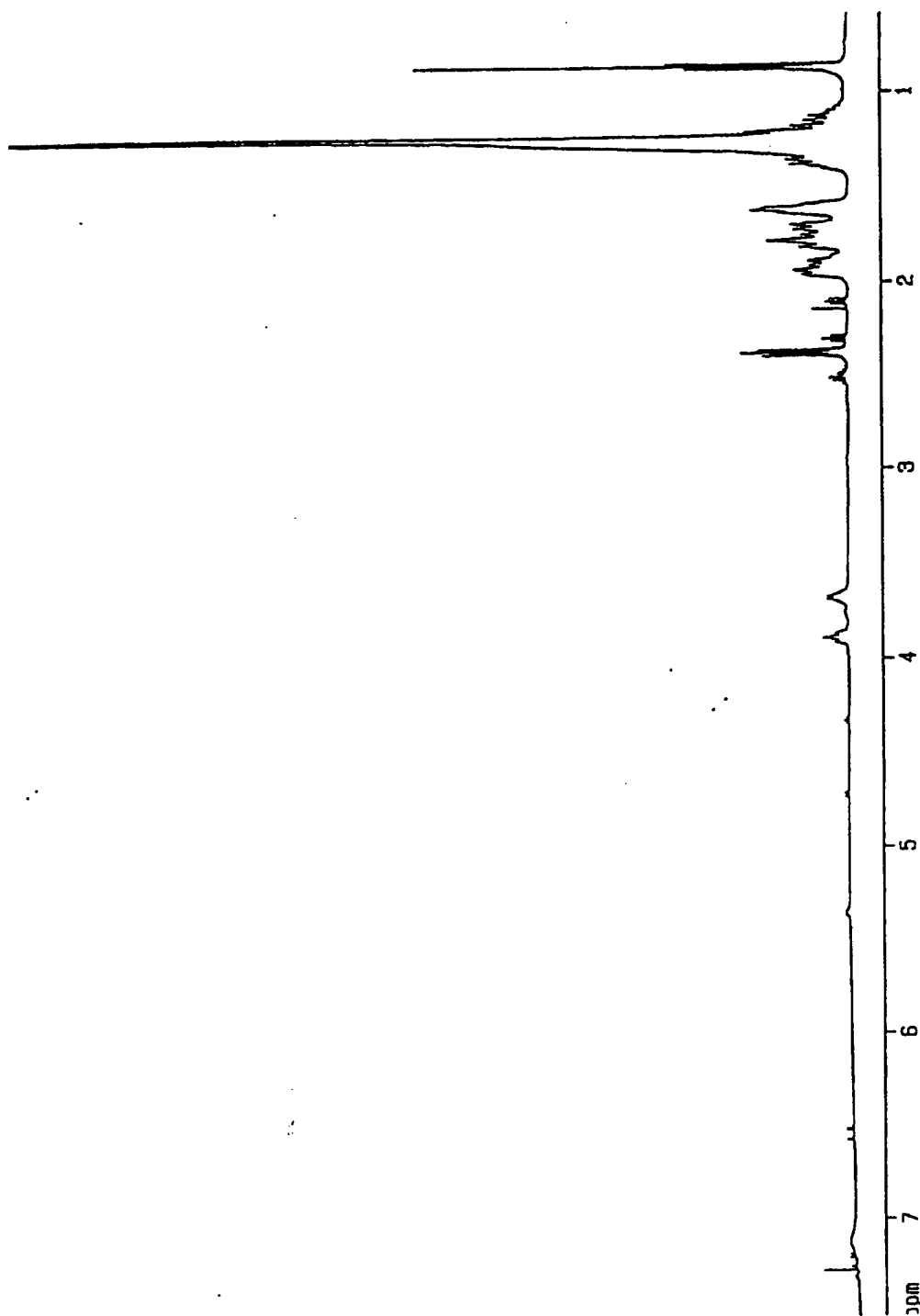


3/4



4/4

FIGURE 4



INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 488101  
FR 9307140

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EUGEN MÜLLER 'Methoden der Organischen Chemie; Sauerstoffverbindungen III ; (Houben-Weyl)' 1952 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART, DE vierte Auflage, Band VIII * page 559 *	1
X	FR-A-2 345 441 (INVERNI DELLA BEFFA)  * revendications 1-3,7,11 *	1-3, 11-15, 19
X	EP-A-0 003 274 (ZYMA SA)  * page 14, ligne 23 - page 15, ligne 5 * * page 15, ligne 32 - page 16, ligne 20 * * revendication 32 *	1-3, 11-13
X	EP-A-0 039 844 (ZYMA SA) * page 1, ligne 1 - page 3, ligne 21 *	1-3
A	DE-A-15 18 003 (MERCK AG) * le document en entier *	1, 19
A	DATABASE WPI Week 8943, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-314140 & JP-A-1 233 277 (MITSUI NORIN KK) 19 Septembre 1989 * abrégé *	1
A	DATABASE WPI Week 9234, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-280098 & JP-A-4 190 774 (KIKKOMAN CORP) 9 Juillet 1992 * abrégé *	1, 2, 4
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
1 Mars 1994		Puetz, C
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1  
EPO FORM 1503 Q4.2 (P04C13)

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 488101  
FR 9307140

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	DATABASE WPI Week 8137, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 81-67122D & JP-A-56 095 182 (NORIINSHO) 1 Août 1981 * abrégé *	1
A	DATABASE WPI Week 8949, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-359900 & JP-A-1 268 683 (MITSUI NORIN KK)	1
P,A	DATABASE WPI Week 9330, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-239909 & JP-A-5 163 131 (KANEBO) * abrégé *	1,20
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.C1.5)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
1 Mars 1994		Puetz, C
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1  
EPO FORM 1503 (1.12) (P04C13)